Deutscher Bundestag
8. Wahlperiode

Drucksache 8/3700

25. 02. 80

Sachgebiet 2121

Antwort

der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Hammans, Hasinger, Stutzer, Burger, Frau Dr. Neumeister, Dr. Becker (Frankfurt), Braun, Frau Karwatzki, Frau Männle, Frau Geier, Frau Dr. Wex, Bühler (Bruchsal), Dr. George, Frau Hürland, Höpfinger, Dr. Blüm, Kunz (Berlin), Müller (Berlin), Dr. Laufs, Dr. Riedl (München), Kiechle, Spilker und der Fraktion der CDU/CSU
– Drucksache 8/3627 –

Durchführung von Tierversuchen bei Arzneimitteln und Chemikalien

Der Parlamentarische Staatssekretär beim Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit – 014 / 355 – K A 8 – 125 – hat mit Schreiben vom 25. Februar 1980 die Kleine Anfrage namens der Bundesregierung wie folgt beantwortet:

Die Fragen berühren im wesentlichen die Auswertung und Bewertung wissenschaftlicher Erkenntnisse. Eine umfassende Beantwortung aller Aspekte der komplexen Fragestellung würde die Ausarbeitung einer detaillierten wissenschaftlichen Studie erfordern, die nur mit großem personellem und zeitlichem Aufwand erstellt werden könnte. Dies würde den vertretbaren Umfang der Beantwortung einer Kleinen Anfrage bei weitem sprengen.

Die einzelnen Fragestellungen betreffen die gesamte Breite der experimentellen medizinischen und biologischen Fächer, wie beispielsweise Toxikologie, Pharmakologie und Pathologie. Bei der Beantwortung wird davon ausgegangen, daß die Fragestellungen prinzipiell in gleicher Weise für das Arzneimittelgesetz und den Entwurf zum Chemikaliengesetz gelten.

Dem steigenden Sicherheitsbedürfnis des Verbrauchers entspricht das ständige Bemühen um die Optimierung von Beurteilungsverfahren. Diese Verbesserung von Beurteilungsverfahren, soweit sie auf Tierversuchen beruhen, erfolgt unter

Druck: Thenée Druck KG, 5300 Bonn, Tel. 23 19 67
Alleinvertrieb: Verlag Dr. Hans Heger, 5300 Bonn 2, Postfach 2008 21
Bonn-Bad Godesberg, Herderstr. 56, Tel. (02221) 36 35 51

Berücksichtigung der neuesten Erkenntnisse der Versuchstierkunde. Dazu gehört auch die Fortentwicklung von Prüfverfahren an nichtschmerzfähiger Materie. Nach dem neuesten Stand der Wissenschaft sind allerdings die Möglichkeiten, Alternativmethoden an nichtschmerzfähiger Materie anzuwenden, z. Z. noch gering.

Die Fachbehörden des Bundes, die sich bei der Wahrnehmung ihrer Aufgaben im Verbraucherschutz oft auf die Ergebnisse von Tierversuchen stützen müssen, richten sich bei der Beurteilung der Übertragbarkeit von Erkenntnissen bei Tierversuchen nach dem jeweiligen neuesten Stand der Wissenschaft bezogen auf den Einzelfall. Dabei ist die grundsätzliche Problematik hinsichtlich der Übertragbarkeit und der Grenzen der Aussagefähigkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen durchaus bekannt.

Die qualitativ gleichen physiologischen und biochemischen Lebensabläufe in Säugetieren bieten bislang noch die besten Möglichkeiten, aus Tierversuchen tragfähige Aussagen und Folgerungen zu ziehen. So kann beispielsweise bei der Ermittlung des Suchtpotentials psychoaktiver Stoffe auf Versuche an Primaten nicht verzichtet werden. Man ist sich jedoch bewußt, daß bei Versuchstieren gleichwohl Besonderheiten hinsichtlich der physiologischen und biochemischen Abläufe bestehen können.

In-vitro-Modelle können in einer Reihe von Fällen wertvolle Hinweise für das weitere notwendige tierexperimentelle Vorgehen geben.

Das experimentelle Vorhaben wird von Art und Verwendung des einzelnen Stoffes bestimmt. Planung, Durchführung und Auswertung von Tierversuchen erfolgen durch Fachleute.

Bei der Bewertung von Tierversuchsergebnissen ist noch folgendes zu berücksichtigen:

Die Zahl der Stoffe, die den Behörden zur Bewertung vorgelegt werden, macht nur einen Bruchteil der Stoffe aus, der von der Industrie entwickelt und geprüft wird. Auf Grund von tierexperimentellen Voruntersuchungen der Industrie wird der größte Teil von der weiteren Entwicklung von vornherein ausgeschlossen.

Tierexperimentelle Arbeiten in der Industrie mit Wirkstoffen, die schon in der Entwicklungsphase durch erhebliche toxische Wirkungen auffallen, werden den Behörden in der Regel nicht bekannt und nicht publiziert. Deswegen läßt sich aus der Auswahl der klinisch verwendeten Wirkstoffe die Sensibilität und Spezifität der Verfahren nicht in der Weise abschätzen, daß eine kalkulierbare Aussage für die Verhältnisse beim Menschen generell möglich ist. Es läßt sich zwar eine am Tier generierte therapeutische, nicht jedoch eine toxikologische Hypothese am

Menschen überprüfen. Aus ethischen Gründen kann z. B. nicht untersucht werden, ob eine am Tier beobachtete kanzerogene Wirkung auch am Menschen zu beobachten ist.

Bei allgemeinen Sicherheitsuntersuchungen von chemischen Stoffen wird selten der physiologische, biochemische oder molekulare Wirkungsmechanismus aufgeklärt. Man ist vielmehr auf deskriptive und phaenomenologische Studien angewiesen.

Die pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen von Arznei- und Fremdstoffen an Versuchstieren werden zum einen durchgeführt, um biologische Wirkungen aufzudecken und zu beschreiben und zum anderen um gesundheitliche Sicherung auf verschiedenen Ebenen zu erreichen.

Die heutige Pharmakologie und Toxikologie kann Wert und Grenzen des Tierexperiments durchaus erkennen. Sie ist sich bewußt, daß auf verschiedenen Gebieten die Übertragbarkeit durchaus unterschiedlich sein kann. Sie kann unterscheiden zwischen Tierversuchen mit deutlicher Vorhersage und Tierversuchen mit geringer Vorhersage.

Der Entscheidungsprozeß wird verstärkt durch die Rückkopplung human-pharmakologischer und epidemiologischer Daten unter Einbeziehung der Erfahrungen aus der Arbeitsmedizin.

1. Für welche Tierspezies, für welche Substanzen, für welche Substanzgruppen und für welche Krankheitserscheinungen kann bezüglich der Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse die Sensibilität und die Spezifität der Verfahren so geschätzt werden, daß eine kalkulierbare Aussage für die Verhältnisse beim Menschen möglich wird?

Jede Substanz ist als ein Individuum zu betrachten – gerade in der Toxikologie sind Gruppenanalogien kaum möglich. Für eine definierte Substanz ist ein Rückschluß auf den Menschen nur jeweils von Versuchen an einer Tierart gestattet, bei der die Kinetik der Substanz sich ähnlich wie beim Menschen verhält. Für diesen Fall wäre die Bestimmung von Sensibilität und Spezifität des Verfahrens grundsätzlich möglich. Solche Untersuchungen würden sich jedoch aus Gründen des Tierschutzes wegen der hierfür notwendigen großen Tierzahl (Paralleluntersuchung) verbieten. Eine Bewertung jedoch von Sensibilität und Spezifität erfolgt bei jeder Risikoabschätzung.

2. Welche Arbeiten legt die Bundesregierung ihrer Auffassung über den Erkenntniswert von Tierversuchen zugrunde, wo sind diese veröffentlicht, und wo wurden diese Arbeiten kritisch diskutiert? Welche gegensätzlichen Auffassungen zu diesem Thema sind der Bundesregierung darüber hinaus bekannt?

Die Bundesregierung stützt sich in ihrer Auffassung vorwiegend auf folgende Quellen:

— Richtlinie des Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit über die Prüfung von Arzneimitteln, Juni 1971

— Richtlinie des Rates der EG, 1975

— WHO-Empfehlungen (Technical Reports Series).

In der Beratung sind z. Z.

— Empfehlungen des Ausschusses für „Arzneispezialitäten" der EG.

Darüber hinaus werden die einschlägigen Publikationen und Richtlinien der Deutschen Forschungsgemeinschaft verwendet.

Weiterhin stehen zur Verfügung der Symposiumsbericht:

— „Embryotoxikologische Probleme in der Arzneimittelforschung" (1/1978)

des Instituts für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes.

Außerdem finden beim Bundesgesundheitsamt in nächster Zeit zu diesem Thema Symposien statt:

— „Problematik der arzneimittelbedingten Oculotoxizität"

— „Zur Problematik von Kanzerogenitätsstudien bei Arzneimitteln: Ziel, Durchführung und Bewertung".

Darüber hinaus läuft beim Bundesgesundheitsamt ein einjähriges Forschungsprojekt zum Thema

— „Tierschutz und Tierexperiment:

  Durchführung, Bewertung und Aussage von Tierversuchen und alternativen Verfahren".

Als Auswahl einer kritischen Literatur stehen – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – zur Verfügung:

— Zbinden, G.: Progress in Toxikology, Vol. 1 und 2, Springer Berlin (1973 und 1976)

— ohne Verfasser: How safe is safe? The Design of Policy on Drugs and Food Additives.

  Academy forum, nat. acad. sci. (Washington, 1974)

— Smith, D. H. (1978): Alternatives to Animal Experiments Scolar Press in Association with the Research Defence Society, London

— Uehleke, (1977)

  Wieviel Sicherheit liefern Tierversuche?

  in: G. Fülgraff: Bewertung von Risiken für die Gesundheit wissenschaftliches Symposium anläßlich der 100. Jahrfeier des Bundesgesundheitsamtes in Berlin 1976

  Gustav Fischer Verlag, Stuttgart – New York

— Merkenschlager/Wilk (1979)

  Gutachten über tierschutzgerechte Haltung von Versuchstieren – Gutachten über Tierversuche, Möglichkeiten ihrer Einschränkung und Ersetzbarkeit

(erstattet im Auftrag des Bundesministers für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten) Schriftenreihe Versuchstierkunde 6

Paul Parey Verlag Berlin – Hamburg.

3. Bei welchen Tierarten und Substanzen wurden Symptome und Krankheiten (z. B. Tumoren) gefunden, die beim Menschen sicher bestätigt werden konnten und qualitativ vergleichbar waren?

   Bei welchen dieser Ergebnisse handelt es sich um zufällige Ereignisse, und welche dieser Ergebnisse sind korrelativ in dem Sinne, das begründbar ist, warum das Ergebnis auch beim Menschen auftritt?

Auch diese Frage ist nur in Abhängigkeit von der jeweiligen Krankheit zu beantworten. Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft ist, soweit es sich um Tumoren handelt, davon auszugehen, daß chemische Substanzen, die im Tierversuch als eindeutig kanzerogen erkannt worden sind, auch als ein potentielles Karzinogen für den Menschen zu betrachten sind. Als Beispiele sind zu nennen:

Durch aromatische Amine bedingte Blasentumoren konnten sowohl beim Hund als auch beim Menschen beobachtet werden. Tetrachlorkohlenstoff erzeugt sowohl bei der Ratte und Maus als auch beim Menschen Verfettungen und Nekrosen der Leber.

4. Welche Symptome und Krankheiten, die im Tierversuch aufgefunden wurden und die für die Bewertung eines Stoffes von Bedeutung sind, konnten beim Menschen nicht bestätigt werden, welche waren nicht vergleichbar? Wie ist das Verhältnis dieser Untersuchungen untereinander und zu den unter 3. genannten zahlenmäßig und im Hinblick auf die inhaltliche Bedeutung, wobei eine Fehlentscheidung bezüglich der Übertragbarkeit unter Umständen katastrophale Folgen haben kann?

Hierzu ist grundsätzlich zu sagen, daß zumindest vom Bundesgesundheitsamt Stoffe, die im Tierversuch eindeutig schädliche Wirkungen haben, und die für die Bewertung des Stoffes von Bedeutung sind, nicht zugelassen werden. Deshalb lassen sich hier nur schwer ganz spezielle Beispiele aufführen. Im übrigen ist ein zahlenmäßiges Verhältnis zwischen positiver und negativer Übertragbarkeit im allgemeinen deshalb nicht herzustellen, weil – wie ausgeführt – der größte Teil der Ergebnisse toxikologischer Untersuchungen vom Hersteller nicht publiziert wird.

5. Welche Untersuchungen gibt es, die die biologische Qualität der Befunde aus Tierversuchen zu den oben aufgelisteten Wirkungen im Hinblick auf die Übereinstimmungen oder Unterschiede zwischen Tier und Mensch behandeln?

Die Reaktionsweise eines biologischen Systems ist um so aussagekräftiger, je näher das tierexperimentelle Versuchsmodell die Verhältnisse des Menschen imitieren kann. Ein schematisches Vorgehen ist aus naheliegenden Gründen nicht möglich, da es des Geschicks und der Erfahrung des Experimentators

bedarf, gewonnene Ergebnisse zu interpretieren. Diesem Sachverhalt hat der Gesetzgeber bei der Formulierung des § 24 des Arzneimittelgesetzes Rechnung getragen. In der toxikologischen Fachliteratur ist eine ganze Reihe experimentell erarbeiteter Fakten und ihre Vergleichbarkeit von Tierspezies zu Tierspezies und im Hinblick auf den Menschen beschrieben worden.

Wissensstand und Entwicklung dieses Gebietes werden auf breiter Basis in der Literatur behandelt.

6. In welcher Relation stehen auf Grund des bisherigen Kenntnisstandes falsch-positive zu richtig-positiven Befunden bei Versuchstieren im Verhältnis zu den Befunden beim Menschen, und wie verhält es sich entsprechend mit falsch-negativen Befunden? Wie beurteilt die Bundesregierung diese Relationen von ihrer inhaltlichen Bedeutung her?

   Wie häufig sind überhaupt Erkrankungen durch Mutagenese bekannt geworden, so daß sich hieraus eine ausreichende Basis für die Validierung des Tests auf Mutagenität ergibt?

Grundsätzlich läßt sich feststellen, daß Substanzen, die im Tierversuch unter relevanten Bedingungen Tumoren und/oder Veränderungen am Erbmaterial auslösen, auch eine potentielle Gefährdung für den Menschen darstellen.

Die primäre Aufgabe der tierexperimentellen Untersuchungen mit einer Substanz, die als Arzneimittel für den Menschen vorgesehen ist, ist die Beantwortung der Frage, ob es verantwortet werden kann, sie am Menschen klinisch zu erproben. Viele der tierexperimentellen positiven Befunde, nämlich alle, bei denen es nicht zur Erprobung beim Menschen kommt, sind im einzelnen nicht bekannt. Wenn die Substanz beim Menschen klinisch erprobt werden soll, liefert das Tierexperiment nicht nur im Hinblick auf ihre gewünschte, sondern auch im Hinblick auf ihre unerwünschte Wirkung Erkenntnisse. Diese Erkenntnisse beeinflussen Art und Umfang der Erprobung am Menschen maßgeblich.

Falsch-negative Befunde aus dem Tierexperiment im Verhältnis zum Menschen, also solche Befunde, bei denen sich eine Wirkung beim Tier nicht gezeigt hat, jedoch beim Menschen auftritt, sind möglich, bedingt z. B. durch ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten.

Die Frage nach der Häufigkeit von Erkrankungen des Menschen durch Einwirkung von Mutagenen ist derzeit nicht beantwortbar. Aussagen über die Validität von Testsystemen lassen sich nur machen, wenn positive oder negative Befunde dieser Testsysteme am Menschen überprüft werden. Eine im Tierversuch festgestellte schädigende Wirkung einer chemischen Substanz läßt sich aber aus ethischen Gründen am Menschen nicht überprüfen. Die Beantwortung der Frage nach der Validität muß sich deshalb auf epidemiologische Untersuchungen beschränken, die aber wegen der Vielzahl der beteiligten Faktoren nicht völlig eindeutig sind.

Mutationen in somatischen Zellen sind in ihrer Wirkung auf einen Teil des Organismus begrenzt und können ein weites

Spektrum von Veränderungen hervorrufen. Einige davon sind für die Entwicklung verschiedener Krankheitserscheinungen (z. B. Leukämieformen) verantwortlich. Die nachgewiesene Korrelation zwischen karcinogener und mutagener Wirkung von chemischen Verbindungen hat dazu geführt, daß Mutagenitätstests auch als „Prescreening" auf kancerogene Wirkung diskutiert werden.

Eine besondere genetische Gefährdung durch Keimzellenmutationen liegt darin, daß viele von den nicht-letalen Mutationen zu kaum erkennbaren Veränderungen führen, deren Folgen aber trotzdem nachteilig sind, weil sie überwiegend zu einer Herabsetzung der Vitalität ihrer Träger beitragen.

7. Wie ist der gesicherte Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse in bezug auf die Übertragbarkeit von Befunden der
Dosisabhängigkeit,
Latenzzeiten,
Auslösefaktoren (auch z. B. Karzinogenese),
Auswirkungen auf das Immunprofil
aus Tierversuchen auf die Verhältnisse beim Menschen:
   a) Bei welchen Tieren liegen welche Ergebnisse vor?
   b) Welche Untersuchungen laufen zur Zeit?
   c) Welche Untersuchungen sind beantragt, geplant oder in Auftrag gegeben?

Die Höhe der Wirkdosis und Steilheit der Dosiswirkungsbeziehung, wie auch die Latenzzeiten des Wirkungseintritts sind komplexe Größen, die von Resorption, Verstoffwechselung und Ausscheidung, Verteilungsgeschwindigkeit und Verteilungsraum, Körperoberfläche u. a. entscheidend bestimmt werden.

Die Übertragbarkeit dieser Größen vom Tier auf den Menschen ist naturgemäß sehr begrenzt und spielt auch für die Humanpharmakologie keine entscheidende Rolle.

In einer Gruppen wirkungs- und strukturähnlicher Stoffe kann man jedoch anhand der toxischen Dosen eine Abschätzung der Verträglichkeit innerhalb dieser Gruppen am Menschen machen.

Systematische Versuche verbieten sich auch hier aus ethischen Gründen.

In allen Fällen, in denen am Menschen durch chemische Stoffe eine Krebsinduktion festgestellt wurde, konnten auch bei Tieren experimentell Tumore ausgelöst werden (z. B. 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl, Vinylchlorid). Die umgekehrte Beweisführung kann aus ethischen Gründen nicht erwartet werden.

Der Begriff Immunprofil ist bisher in der Toxikologie nicht geläufig. Entsprechende Untersuchungen am Menschen stehen vom Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke zur Förderung an.

8. Durch welche Maßnahmen gedenkt die Bundesregierung sicherzustellen, daß eine Rehabilitation erfolgen kann, wenn ein Arzneimittel zu Unrecht unerwünschter Wirkungen verdächtigt wurde?

Wenn sich nachträglich herausstellt, daß ein Arzneimittel unrichtigerweise unerwünschter Wirkungen verdächtigt wurde, so werden die Beteiligten nach §§ 62, 63 Arzneimittelgesetz darüber durch entsprechende Bekanntmachung informiert, sofern nur sie davon Kenntnis hatten. Soweit darüber hinaus die allgemeine Öffentlichkeit Kenntnis hatte, erfolgt eine entsprechende Mitteilung an die Presse.

Im übrigen wird die Rücknahme des Widerrufs einer Zulassung entsprechend § 34 Arzneimittelgesetz im Bundesanzeiger bekanntgemacht.